

**Der Einfluß von Heparin
auf die Säure- und Pepsinsekretion des Magens
und den Bikarbonatgehalt im Duodenum**

von

Anne Stolle

aus

Breslau



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Der Einfluß von Heparin
auf die Säure- und Pepsinsekretion des Magens
und den Bikarbonatgehalt im Duodenum**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Anne Stolle
aus
Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. W. Schiefer

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Mai 1971

Meinen Eltern für Ihre Mühe
und meinem Mann für seine Geduld
gewidmet

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dipl.-Physiker R. Neuwirth danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Dr. med. H. Koch gilt mein besonderer Dank für die wertvolle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Patienten und Methode	2
1. Einfluß von Heparin auf die mit Penta- gastrin maximal stimulierte Säuresekre- tion des Magens	2
2. Einfluß von Heparin auf die basale so- wie submaximal und maximal mit PG sti- mulierte Magensekretion	3
3. Einfluß von Heparin auf den Bikarbonat- gehalt im Duodenum	4
Untersuchungen von Magen- und Duodenalse- kret	6
A Magensaft	6
B Duodenalsekret	8
III. Statistische Untersuchungen	8
IV. Ergebnisse	9
V. Diskussion	18
VI. Zusammenfassung	23
VII. Literaturverzeichnis	24

I. Einleitung:

Heparin hemmt die Säuresekretion des Magens. Dieser Effekt wurde erstmals 1966 von Thompson beschrieben (16). Weitere Untersuchungen haben diese Beobachtung bestätigt (3, 15, 17). Somit stellte sich die Frage, ob Heparin eine protektive Wirkung beim Ulcus duodeni Leiden entfalten könnte. Entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen an der Katze ergaben, daß Heparin durch Pentagastrin induzierte Ulcera duodeni tatsächlich zum Teil verhindert (5). Überraschenderweise zeigte aber Heparin bei dieser Serie keinen hemmenden Effekt auf die Säuresekretion des Magens. Daraus mußte geschlossen werden, daß andere Mechanismen wirksam geworden waren.

Diese Beobachtungen waren Anlaß zur vorliegenden Studie, in der der Einfluß von exogenem Heparin nicht nur auf die Magensäure- und Pepsinsekretion, sondern auch auf die Bikarbonatfreigabe ins Duodenum untersucht wurde.

II. Patienten und Methode:

Die Untersuchungen erfolgten an 25 Patienten, die zwischen 18 und 56 Jahre alt waren. Es handelte sich um 13 Frauen und 12 Männer mit einem Körpergewicht zwischen 60 und 75 kg. Vorausgehende Untersuchungen hatten ergeben, daß bei diesen Probanden keine manifesten gastro-intestinalen Erkrankungen

vorlagen. Die Probanden waren auf drei Gruppen verteilt.

1. Einfluß von Heparin auf die mit Pentagastrin maximal stimulierte Säuresekretion des Magens

In einer ersten Gruppe von 6 Patienten wurde der Einfluß einer einmalig intravenös verabreichten Heparindosis von 20.000 Einheiten auf die maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion untersucht. Den Probanden wurde durch den Mund ein Magenschlauch eingeführt und bis an den tiefsten Punkt des Magens vorgeschoben. Die exakte Sondenlage wurde sowohl vor als auch nach Beendigung der Untersuchung röntgenologisch kontrolliert. Die Patienten befanden sich während der gesamten Versuchsdauer in Linksseitenlage. Das Absaugen des Magensekretes erfolgte kontinuierlich mit dem Gastromat (Fa. Oehler und Braun, Stuttgart) sowie zusätzlich manuell nach vorheriger Luftinsufflation. Das Sekret wurde in 30 Minutenportionen gesammelt. Nach Verwerfen des Nüchternsekretes wurde in einer ersten halben Stunde die Basalsekretion bestimmt. Danach wurde die Magensekretion maximal mit 2μ Pentagastrin / kg - h über drei Stunden stimuliert. die Jeweils errechnete Pentagastrindosis wurde mit Hilfe eines Perfusors (Fa. Braun, Melsungen) kontinuierlich durch eine in der Armvene liegende Kanüle infundiert. Eine Stunde nach Beginn der Pentagastrinstimulation wurden zusätzlich 20.000 Einheiten Heparin intravenös verabreicht (Abb. 1).

Die gewonnenen Magensaftportionen wurden auf Volumen, H-Ionen-Gehalt und Pepsin untersucht. Frühestens nach fünf Tagen erfolgte bei denselben Patienten eine Kontrolluntersuchung, die jedoch ohne Heparin-gabe durchgeführt wurde.

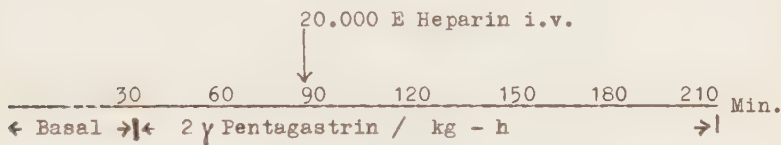


Abb. 1 Versuchsanordnung der I. Gruppe.
Wirkung von Heparin auf die maximal stimulierte Magensekretion

2. Einfluß von Heparin auf die basale sowie submaximal und maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion

Bei einer zweiten Gruppe von 7 Patienten wurde der Einfluß von Heparin auf die basale sowie die submaximal und maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion untersucht. Auch bei diesen Patienten wurde das Nüchternsekret verworfen. Danach wurde während 90 Minuten die Basalsekretion untersucht, wobei die Patienten nach Ablauf der ersten halben Stunde 20.000 Einheiten Heparin intravenös verabreicht bekamen. Anschließend erfolgte die Stimulation der Magensekretion zunächst mit 0,25 γ Pentagastrin / kg - h. Diese Dosis wurde halbstündlich auf 0,5 γ , 1,0 γ und 2,0 γ Pentagastrin erhöht (Abb. 2)

Auch hier wurde die Pentagastrindosis über einen Perfusor kontinuierlich verabreicht.

Die Kontrolluntersuchung ohne Heparin erfolgte frühestens nach 5 Tagen.

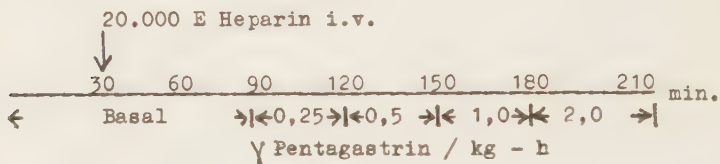


Abb. 2: Versuchsanordnung der II. Gruppe.
Wirkung von Heparin auf basal sowie submaximal
und maximal mit Pentagastrin stimulierte Magen-
sekretion

3. Einfluß von Heparin auf den Bikarbonatgehalt im Duodenum

In einer dritten Gruppe von 12 Patienten wurde die Wirkung von 20.000 Einheiten Heparin auf den Bikarbonatgehalt im Duodenum untersucht. Den Patienten wurde zunächst eine an der Spitze über eine Länge von etwa 10 cm mehrfach perforierte Camussonde soweit ins Duodenum eingeführt, daß die Spitze der Sonde am Übergang von der Pars horizontalis zur Pars ascendens des Duodenums zu liegen kam. Zusätzlich wurde ein Magenschlauch mit der Spitze in den tiefsten Punkt des Magens gelegt. Auch hier wurde die exakte Sondenlage jeweils zu Beginn

und am Ende der Untersuchung röntgenologisch kontrolliert. Magensekret und Duodenalsekret wurden kontinuierlich manuell abgesaugt. Der Patient befand sich während der gesamten Untersuchung in Rechtsseitenlage.

Nach Verwerfen des Nüchternsekretes wurde zunächst während der ersten halben Stunde das Basalsekret aus dem Duodenum abgesaugt. Danach wurden 20.000 Einheiten Heparin intravenös verabreicht und in den folgenden drei Stunden wiederum in Halbstundenportionen das Duodenalsekret gesammelt (Abb. 3).

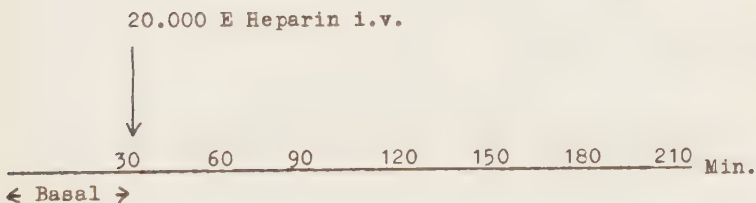


Abb. 3: Versuchsanordnung der III. Gruppe.

Wirkung von Heparin auf den Bikarbonatgehalt
im Duodenum

Untersuchungen von Magen- und Duodenalsekret

A. Magensaft:

1. Volumen

Die Messung des Volumens erfolgte jeweils unmittelbar nach Absaugen der einzelnen 30 Minutenportionen.

2. H-Ionenkonzentration

Aus jeweils 10 ml Magensaft der einzelnen 30 Minutenportionen wurde mit $n/10$ NaOH und Phenolphthalein als Indikator der H-Ionengehalt titrimetrisch bestimmt und die HCl-Produktion der halbstündlichen Perioden errechnet.

3. Pepsin

Unmittelbar nach Messung des Volumens wurden nach jeder halben Stunde 10 ml Magensaft entnommen und bis zum Verarbeiten in Eiswasser aufbewahrt. Dieses Vorgehen war notwendig, um die Aktivität des Pepsins im Magensaft zu erhalten.

Die Pepsinbestimmung erfolgte nach der von Anson angegebenen Methode mit Hämoglobin als Substrat.

Prinzip

Hämoglobin wird durch Pepsin aufgespalten. Das dabei

entstehende Tyrosin ist ein Phenolrest, der mit Phenolreagenz (Folin-Ciocalteus Merck) nachgewiesen wird, und gibt somit quantitativ Aufschluß über die Pepsinaktivität.

Zu 5 ml Substratlösung (Rinderhämoglobin in 0,06 n HCl) wird eine exakt auf 10 μ l dosierte Magensaftmenge zugegeben und beides im Wasserbad von 25°C inkubiert. Das in diesem Magensaft enthaltene Pepsin entfaltet nun seine proteolytische Aktivität und spaltet das Hb auf. Nach einer genau vorgegebenen Zeitspanne von 10 Minuten wird die Reaktion mit 10 ml Trichloressigsäure gestoppt, sodaß alles noch nicht aufgespaltene Hb ausgefällt wird. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, vom Überstand 5 ml abgenommen und mit 10 ml 0,5 n NaOH versetzt. Zum Nachweis des beim Aufspalten des Hb entstandenen Tyrosins werden unter Schütteln 3 ml Phenolreagenz hinzugefügt. Es erscheint ein bläulicher Farbton, dessen Intensität dem Gehalt an Tyrosin entspricht. Die Farbintensität wird mit einem Photometer (Eppendorf) bei 578 nm gegen einen Leerwert gemessen.

Aus einer vorher mit Tyrosinstandardlösung angefertigten Eichkurve werden nun für die abgelesenen Extinktionsdifferenzen die μ Mol freigesetztes Tyrosin abgelesen, um dann aus einer weiteren Eichkurve die für diesen Wert entsprechende Angabe in Units (U) zu entnehmen.

Diese letzte Zahl gibt die in 10 μ l Magensaft enthaltene

Pepsinaktivität an. Daraus kann dann die Gesamtaktivität der einzelnen 30 Minutenportionen errechnet werden.

B. Duodenalsekret

1. Volumen

Die Messung des Volumens der einzelnen 30 Minutenportionen erfolgte in 50 bzw. 100 ml Meßzylindern. Dieses Volumen wurde jeweils auf das Körpergewicht der Probanden in kg umgerechnet (Volumen/kg Körpergewicht).

2. Bikarbonatbestimmung

Vom Gesamtvolumen der einzelnen Perioden wurden 10 ml Duodenalsekret entnommen, luftdicht verschlossen und bis zur alsbaldigen Verarbeitung in Eiswasser aufbewahrt. Die Untersuchung auf den Bikarbonatgehalt erfolgte im Autoanalyzer (Technicon) nach der Technicon-Vorschrift für Elektrolyte.

III. Statistische Untersuchungen:

Alle gewonnenen Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Aus den einzelnen 30 Minutenportionen aller drei Gruppen wurden zunächst der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und die 95 %igen Vertrauensgrenzen $\bar{s}$ für jede Portion errechnet.

Mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test wurde anschließend untersucht, ob die Stichproben aus normalverteilten Populationen stammen. Dies traf für alle drei Untersuchungsgruppen zu.

Mit der zweifachen Varianzanalyse wurden dann in jeder Gruppe die Ergebnisse der Halbstundenwerte auf signifikante Unterschiede untersucht. War dies der Fall, wurde zusätzlich mit Hilfe des Duncantestes festgestellt, welche Stichproben signifikante Unterschiede gegeneinander aufwiesen.

In der ersten und zweiten Gruppe wurden zusätzlich mit Hilfe des T-Testes bei Paarweiser Zuordnung der Einzelwerte die Ergebnisse des Testversuchs mit Heparin mit denen des Kontrollversuchs ohne Heparin auf signifikante Unterschiede hin verglichen.

Signifikanz lag dann vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war.

IV. Ergebnisse:

Ergebnisse der ersten Gruppe

Nach niedrigen Werten in der basalen Portion stiegen nach maximaler Pentagastrinstimulierung Volumen, H-Ionenkonzentration und Pepsingehalt in der zweiten halben

30-Minut. Portion		1	2	3	4	5	6	7
<u>HCl</u> $\bar{x}$		1,9	7,7	14,3	16,9	15,0	12,6	11,2
mval/l								
(1) s		1,8	3,4	3,8	4,5	4,7	4,6	3,6
<u>HCl</u> $\frac{1}{x}$		1,9	10,8	14,9	14,4	13,1	11,9	9,6
mval/l								
(2) s		2,0	4,1	3,5	4,4	3,9	3,2	3,1
<u>Vol.</u> $\bar{x}$		63	107	143	158	148	123	112
ml								
(1) s		29	38	38	43	37	42	34
<u>Vol.</u> $\bar{x}$		57	134	148	139	125	117	97
ml								
(2) s		28	49	44	55	41	33	27
<u>Pepsin</u> $\bar{x}$		9.143	27.095	29.792	31.776	28.715	26.722	23.549
U								
(1) s		7.898	13.750	13.871	17.811	13.526	11.203	8.547
<u>Pepsin</u> $\bar{x}$		12.091	33.467	30.419	31.850	29.427	29.016	22.122
U								
(2) s		8.823	16.827	14.640	19.852	15.490	13.686	10.356

(1) mit Heparin

(2) ohne Heparin

Abb. 4 Mittelwerte und Standardabweichungen bei der ersten Patientengruppe (n = 6)

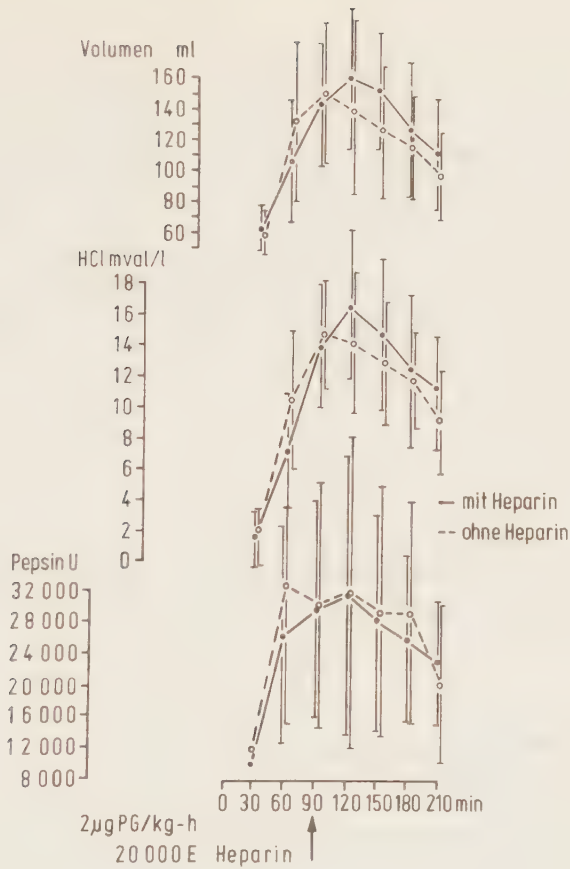


Abb. 5 Einfluß von 20.000 E Heparin auf die maximal mit Pentagastrin stimulierte Säure- und Pepsinsekretion des Magens (n = 6).

Stunde steil an. In der dritten 30 Minutenportion war ein weiteres Ansteigen aller 3 Meßbereiche zu verzeichnen. Nach Verabreichen von 20.000 E Heparin ging auch in der folgenden halben Stunde der Anstieg aller drei Parameter, wenn auch deutlich geringer, weiter, um nach nochmals 30 Minuten langsam abzusinken. In den letzten beiden Halbstundenportionen sanken die Werte weiterhin ab.

Im Kontrollversuch ohne Heparin zeigte sich ein nahezu identischer Kurvenverlauf.

Die statistische Auswertung ergab keinerlei signifikante Unterschiede (Abb. 4 und 5).

Ergebnisse der II. Gruppe

30 Minuten nach der Verabreichung von Heparin war die basale Säuresekretion des Magens gegenüber dem Ausgangswert um 39 % abgefallen. Nach weiteren 30 Minuten betrug dieser Abfall 61 %. In der Kontrollgruppe ohne Heparin war ein Absinken der Säurewerte auf 9 bzw. 11 % zu beobachten.

Die statistische Auswertung ergab zwischen der ersten Halbstundenportion und der dritten Halbstundenportion (zweite 30 Minutenportion nach Heparingabe) einen signi-

30 Minut. Portion	1	2	3	4	5	6	7
<u>HCl</u> $\bar{x}$	2,9	1,7	1,1	7,5	15,2	16,6	16,2
mval/l							
(1) s	2,6	1,5	0,7	2,7	2,1	4,6	5,7
<u>HCl</u> $\bar{x}$	2,9	2,7	2,6	9,1	15,5	16,4	16,2
mval/l							
(2) s	2,8	2,2	2,1	3,1	4,2	4,1	6,0
<u>Vol.</u> $\bar{x}$	75	55	45	101	152	159	153
ml							
(1) s	38	38	25	24	53	64	63
<u>Vol.</u> $\bar{x}$	78	73	72	127	171	172	172
ml							
(2) s	46	40	39	53	66	47	67
<u>Pepsin</u> $\bar{x}$	22.701	16.062	15.560	39.563	36.839	39.378	38.362
U							
(1) s	9.384	6.106	6.051	17.707	8.288	7.345	7.772
<u>Pepsin</u> $\bar{x}$	19.679	19.978	20.533	42.630	48.668	42.275	42.894
U							
(2) s	9.807	7.967	6740	22.419	16.781	9.543	10.692

(1) mit Heparin

(2) ohne Heparin

Abb. 6 Ergebnisse Gruppe II:

Mittelwerte und Standardabweichungen bei der zweiten
Patientengruppe (n = 7)

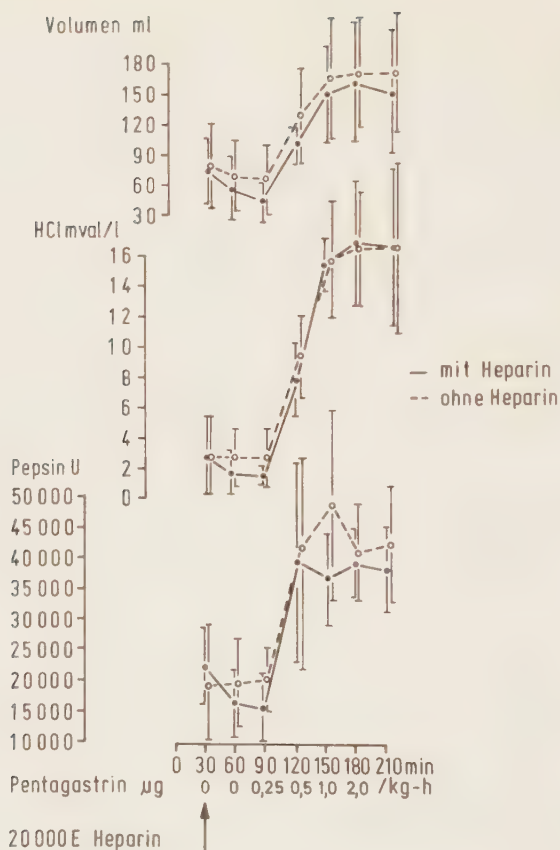


Abb. 7 Einfluß von 20.000 E Heparin auf die basale, submaximal und maximal mit Penta-gastrin stimulierte Säure- und Pepsinsekre-tion des Magens (n = 7).

fikanten Abfall der Säuresekretion ($0,05 > p < 0,01$). Für Volumen und Pepsin zeigte die zweifache Varianzanalyse einen hochsignifikanten Abfall in beiden 30 Minutenportionen nach Heparinalgabe ($p < 0,005$). Die weitere Auswertung dieser Untersuchungsgruppe bestätigte die Ergebnisse, die bereits anlässlich der ersten Reihe erhalten worden waren. Die zusätzliche Gabe von Heparin beeinflusste weder die submaximal noch die maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensaftsekretion. Dieses traf für alle 3 Parameter Volumen, HCl und Pepsin zu (Abb. 6 und 7).

Ergebnisse der III. Gruppe

Nach Heparinalgabe stiegen in dieser Gruppe Volumen und Bikarbonat kontinuierlich bis kurz vor Versuchsende an. In der letzten 30 Minutenportion war die Bikarbonatkonzentration fast 6 mal so hoch und das Volumen pro kg fast 4 mal so hoch wie im Ausgangswert.

Die zweifache Varianzanalyse ergab für alle Volumenwerte hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,005$). Beim Bikarbonat unterschieden sich die 4. und 5. sowie die 4. und 6. Portion signifikant ($0,05 > p > 0,01$) und alle übrigen Portionen hoch signifikant ($p < 0,005$) (Abb. 8 und 9).

30 Minut. Portion	1	2	3	4	5	6	7
$\bar{x}$	0,22	0,28	0,35	0,57	0,65	0,77	0,78
Vol./kg							
s	0,09	0,14	0,17	0,27	0,28	0,30	0,29
$\bar{x}$	0,10	0,20	0,23	0,33	0,48	0,50	0,60
HCO ₃ mval/l							
s	0,11	0,20	0,15	0,19	0,32	0,27	0,29

Abb. 8 Ergebnisse Gruppe III :

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichung s für
 Volumen/kg Körpergewicht und HCO₃-Gehalt in
 den einzelnen 30 Minutenportionen (n = 12).

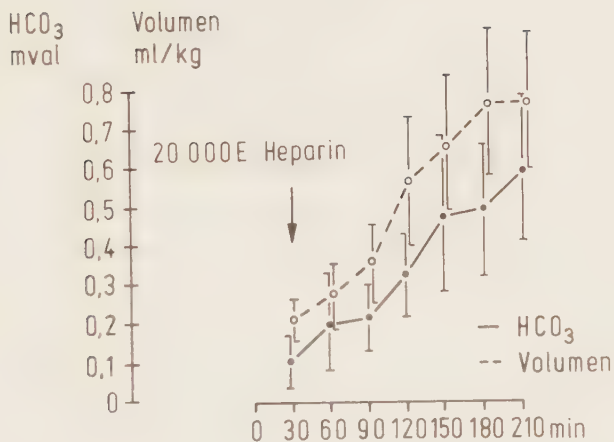


Abb. 9 Anstieg von Volumen und Bikarbonatgehalt
des Duodenalsekretes nach 20.000 E Heparin
(n = 12)

V. Diskussion

Bei der ersten Untersuchungsgruppe führte Heparin zu einem langsamen Absinken der mit Pentagastrin stimulierten Magensaftsekretion. Die Kontrolluntersuchung ohne Heparin ergab bei denselben Patienten ein nahezu identisches Ergebnis. Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht zu verzeichnen. Es zeigt sich also, daß Heparin in der verabreichten Dosis von 20.000 Einheiten die maximal stimulierte Magensaftsekretion nicht signifikant hemmt.

Dies widerspricht den Ergebnissen von Thompson (16,17) und Semb (15), die sowohl beim Menschen als auch beim Hund durch Heparin eine signifikante Beeinflussung der mit Nahrung, Insulin, Acetylcholin, Mecholyl, Histamin oder Gastrin stimulierten Säuresekretion des Magens fanden. Dem gegenüber stehen Untersuchungen von Hansson (3) sowie Koch et al. (5), die beim Menschen bzw. bei der Katze eine derartige Beeinflussung der mit Histamin bzw. Pentagastrin stimulierten Magensaftsekretion durch Heparin nicht beobachten konnten.

Diese Ergebnisse sind allerdings nur schwer miteinander zu vergleichen, da die einzelnen Autoren verschiedene Heparindosen verabreicht haben. So sah Semb (15) bei seiner an Hunden durchgeführten Studie erst bei einer Dosis von 20.000 Einheiten Heparin einen signifikanten

Abfall der Säuresekretion des Magens.

Nach den Ergebnissen bei der ersten Patientengruppe wurde in einer zweiten Serie der Einfluß von Heparin auf die basale, die submaximal und nochmals die maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion untersucht. Erwartungsgemäß blieb die maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion durch Heparin unbeeinflusst. Dies traf für die submaximale Stimulation ebenfalls zu. Die Untersuchung der basalen Sekretion ergab dem gegenüber nach Heparingabe einen signifikanten Abfall von Volumen, HCl und Pepsin. Dieses Ergebnis stimmt mit den Untersuchungen von Hansson (3) überein, der durch Heparin ebenfalls nur die Basalsekretion signifikant beeinflussen konnte.

Heparin besteht aus einem Gemisch von Mucopolysaccharid-Polyschwefelsäureestern, das je nach Spezies und Organ als andersartiger Komplex vorliegt und sich überall im Gewebe findet. Seit seiner Entdeckung durch Mac Lean 1916 wurde hauptsächlich sein antikoagulatorischer Effekt näher untersucht. Dieser kommt im Wesentlichen auf zweifache Art zustande: Heparin fördert die Absorption von Thrombin an Fibrinogen, wobei Thrombin inaktiviert wird und geht eine Bindung mit Thrombin ein. Dadurch wird die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin gehemmt.

Außerdem hat Heparin einen Kläreffekt auf lipämisches Blutplasma, der über eine Aktivierung der Lipoproteid-Lipase erfolgt.

In seiner Eigenschaft als Polyelektrolyt kann Heparin in der Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushalts wirksam werden (18).

Wegen seiner Fähigkeit, mit Serotonin und Histamin Komplexe zu bilden, wird Heparin als deren natürlicher Antagonist bezeichnet. Ein Molekül Heparin kann als Ionenaustauscher maximal 45 Moleküle Histamin binden (12).

Nach den Untersuchungen von Schmutzler (11) induziert Heparin den Abbau von Histamin, indem es ein das Histamin zerstörendes Enzym - die Histaminase - freisetzt. Das Organ, in dem Heparin die Histaminasefreisetzung bewirkt, ist beim Menschen noch unbekannt.

Histamin findet sich wie Heparin ubiquitär im Gewebe. Es kommt in der Nähe der mucoiden Drüsenzellen des Magens ebenso wie im Bereich der Brunnerschen Drüsen im Duodenum vor. In besonders hoher Konzentration findet es sich in oder neben den Belegzellen der Magenschleimhaut. Da Histamin bei allen die Belegzellen des Magens stimulierenden Reizen als terminaler Chemo-stimulator wirkt und Heparin über die Freisetzung von Histaminase den Abbau von Histamin fördert, ließe sich über diesen Mechanismus die beschriebene Heparinwirkung auf die Magensekretion erklären.

Goldsmith und Parry (2) haben in einer experimentellen Arbeit an Kaninchen beobachtet, daß Heparin nach primärem Anstieg der Freien Fettsäuren zum Abfall des Plasmacalciums führte. Da Heparin auch beim Menschen über die Aktivierung der Lipoproteid-Lipase einen Anstieg der freien Fettsäuren zur Folge hat, wäre es denkbar, daß Calcium mit den freien Fettsäuren verseift, sein Serumspiegel dadurch absinkt und somit eine Hemmung der Magensäuresekretion eintritt. Entsprechende Untersuchungen am Menschen stehen allerdings noch aus.

Die bisher bekannten Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, daß der Heparineffekt in jedem Fall dosisabhängig ist. Die im Tierversuch ermittelten wirksamen Heparindosen liegen umgerechnet auf das Körpergewicht so hoch, daß sie beim Menschen wegen der Beeinflussung des Gerinnungssystems nicht appliziert werden können.

Außer diesen Eigenschaften wirkt Heparin noch entzündungshemmend, antiexsudativ, antitryptisch und hyperämisierend. Biochemisch tritt bei einer Entzündung eine Depolymerisation in der bindegewebigen Grundsubstanz und der Kittsubstanz ein. Dadurch kommt es zur Freisetzung von Histon und anderen Entzündungsstoffwechselprodukten, die eine Stase des Blutstroms und Exsudation auslösen. Durch die Freisetzung proteolytischer Fermente kommt es zu Gewebszerstörungen und Nekrosen. Heparin kann in diesen Ablauf schützend eingreifen. Es verhindert die Bildung

lokaler Mikrothromben sowie lokaler proteolytischer Prozesse und könnte auf diese Weise eine ulcusprotektive Wirkung entfalten. Diese Heparineffekte scheinen jedoch nicht ausreichend, um die von Koch et al. beobachtete Wirkung hinsichtlich der Verhinderung von durch Pentagastrin induzierten Ulcera duodeni bei der Katze zu erklären.

Aus diesem Grund wurde in einer dritten Untersuchungsgruppe die Heparinwirkung auf den Bikarbonatgehalt im Duodenum untersucht. Dabei zeigte sich, daß Heparin in der verabreichten Dosis von 20.000 Einheiten Volumen und Bikarbonatgehalt des Duodenalsekrets signifikant steigert.

Für diesen überraschenden Effekt hat sich bislang noch keine Erklärung ergeben. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Heparin zur Freisetzung von Sekretin und somit Stimulation der Bauchspeicheldrüse führt oder ob Heparin einen direkten Effekt auf das exkretorische Pankreas entfaltet.

Diese Ergebnisse zeigen, daß Heparin durch die Hemmung der basalen Magensekretion und die Freigabe von Bikarbonat in das Duodenallumen eine ulcusprotektive Wirkung entfalten kann. Dies um so mehr, als es möglich erscheint, daß Heparin in seiner Eigenschaft als Mucopolysaccharid die Sekretion des Magenschleims steigern, seine chemische Zusammensetzung positiv beeinflussen und auf diese Weise zu einem Überwiegen der protektiven

gegenüber den aggressiven Faktoren an der Magenschleimhaut führen könnte.

Sollten heparinähnliche Stoffe ohne Einfluß auf das Gerinnungssystem dieselben oder noch bessere Wirkungen auf die Säure- und Pepsinsekretion des Magens sowie den duodenalen Bikarbonatgehalt haben, wären sie als neues therapeutischen Prinzip in der Behandlung des Ulcus duodeni Leidens anwendbar.

VI. Zusammenfassung

Heparin senkt Volumen sowie Säure- und Pepsingehalt im Basalsekret des Magens signifikant. Darüber hinaus führt es zu einem signifikanten Anstieg des Duodenalsekretes hinsichtlich Volumen und Bikarbonatgehalt. Ein Effekt von Heparin auf die submaximal und maximal mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion konnte nicht beobachtet werden.

Literaturverzeichnis:

1. Cook, D.L., S. Eich, P.S. Cammarata:
Comparative Pharmacology and Chemistry
of synthetic sulfated Polysaccharides.
Arch. int. Pharmacodyn., 144 (1963), 1.
2. Goldsmith, M.W., D.J. Parry:
An Investigation into the Mechanism of
the in vitro fall in rabbit Plasma
Calcium which follows intravenous
Heparin Injektion.
Clin. Chim. Acta 19 (1968), 429.
3. Hansson, R., G. Sundström:
Diamine Oxidase (Histaminase) and He-
parin Inhibition of Gastric Secretion
in Man.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 26 (1970),
263.
4. Holzknacht, F., F. Spöttl:
Heparintoleranz bei Hyperlipämikern.
Klin. Wschr. 43 (1965), 938.
5. Koch, H., E.E. Ohnhaus, P. Deyhle, M. Classen, L. Demling:
Der Einfluß von Heparin auf pentagastrin-
induzierte Ulcera duodeni bei der Katze.
Therapiewoche 20 (1970), 1774 .
6. Koltai, M., E. Minker:
The Effect of Ganglionic Blocking Agents
in normal and Pancreas Diabetic Cats
after prolonged Heparin Treatment.
Med. Pharmacol. exp. 15 (1966), 519 .

7. Lorenz, W., K. Pfleger:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen.
Klin. Wschr. 46 (1968), 57.
8. Mertz, D.P.: Nucleotidstoffwechsel und Magensäuresekretion.
Klin. Wschr. 48 (1970), 831 .
9. Ohnhaus, E.E., H. Koch, P. Deyhle:
Tierexperimentelle Untersuchungen des gastrininduzierten Ulcus duodeni durch Glucagon.
Therapiewoche 20 (1970), 1781.
10. Schmidt, H. A.: Die Bestimmung der maximalen Magensekretion im sog. Stufentest nach Infusion von Histamin, Pentagastrin und Gastrin.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 5.
11. Schmutzler, W.: Das Verhalten der Histaminase, Diaminoxidase und Benzylaminoxidase im Blutplasma von Meerschweinchen und Mensch nach intravenöser Injektion von Heparin.
Klin. Wschr. 46 (1968), 953.
12. Schuster, J.: Der Einfluß der Heparin-Freisetzung auf die Liberation von Histamin.
Arzneim.-Forsch. 16 (1966), 1151.
13. Schuster, J.: Die Bedeutung der metabolischen Acidose für die Freisetzung von Histamin.
Arzneim.-Forsch. 17 (1967), 1174.
14. Schuster, J.: Gegensätzliche Beeinflussung der Eosinophilenzahl durch Heparin und Heparinoide.
Med. exp. 19 (1969), 17.

15. Semb, L.S.: The Effect of Heparin on Histamin-stimulated Secretion in Heidenhain Pouch Dogs.
Vortrag anlässlich Tagung des Europ. Gastroclubs 1970 in Erlangen.
16. Thompson, J.C., H.J. Lerner, J.A. Tramontana, J.H. Miller: Range of Action of Heparin in suppressing canine gastric Acid Secretion.
Surg. Gynec. Obst. 122 (1966), 264.
17. Thompson, J.C., H.J. Lerner, M.E. Musicant:
Heparin Inhibition of gastric Secretion in duodenal Ulcer and control Patients.
Surg. Gynec. Obstet. 122 (1966), 751.
18. Vallent, K., J. Fachet:
Die Wirkung von Heparin in der Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Klin. Schr. 43 (1965), 235.

Lebenslauf:

Am 13.6.1940 wurde ich in Breslau als Tochter des Hals-Nasen-Ohrenarztes Dr. med. Adolf Herbst und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Lappe, geboren. Durch die Kriegssereignisse bedingt zogen wir 1945 nach Niedersachsen. Dort ging ich zur Schule und legte am 15.2.1960 an der Sophienschule Hannover die Reifeprüfung ab. Im Anschluß daran war ich ein Semester an der Tierärztlichen Hochschule Hannover immatrikuliert und anschließend zwei Semester an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Fachrichtung Medizin. Die darauf folgenden 10 Semester studierte ich in Mainz und legte dort nach insgesamt 13 Studiensemestern am 13.4.1967 das Medizinische Staatsexamen ab. In einem kleinen Krankenhaus in Königstein im Taunus leistete ich 10 Monate meiner Medizinalassistentenzeit (Innere Abteilung) ab und ging dann für weitere 9 Monate zur Medizinischen Hochschule Hannover. Am 13.12.1968 heiratete ich den Leiter der Fränkischen Fliegerschule Burg Feuerstein Gerhard Stolle und zog nach Ebermannstadt, Fränkische Schweiz. In dem dortigen Kreiskrankenhaus war ich zunächst noch als Medizinalassistentin tätig und nach der Approbation am 11.8.1969 noch weitere 10 Monate als Assistenzärztin. Im Anschluß daran habe ich in Vorbereitung für meinen künftigen Beruf etwa 10 Monate lang Landpraktiker vertreten.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990